

Received: 25.04.2019
Accepted: 19.09.2019
Published: 31.12.2019

Zastosowanie leków immunomodulujących nowej generacji w szpiczaku plazmocytowym

Next-generation immunomodulatory drugs in multiple myeloma

Anna Suska¹, Maciej Rafał Czerniuk², Artur Jurchyszyn¹

¹Katedra Hematologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

²Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy to złośliwy nowotwór hematologiczny dotyczący głównie pacjentów w podeszłym wieku. Mimo zwiększenia się w ostatnim czasie liczby leków w terapii szpiczaka, choroba ta pozostaje nieuleczalną, z okresami remisji i nawrotów. Dzięki wielokierunkowemu działaniu, obejmującemu bezpośrednią aktywność przeciwszpiczakową, jak i stymulujący wpływ na układ odpornościowy, leki immunomodulujące (IMiDs) są obecnie podstawą terapii. IMiDs nowej generacji są uwzględnione w schematach leczenia rekomendowanych przez ESMO – lenalidomid już w pierwszej linii, a pomalidomid – od trzeciej linii. W badaniach naukowych dowiedziono braku oporności krzyżowej między poszczególnymi IMiDs i udowodniono dużą skuteczność pomalidomidu u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem (RRMM), opornych na inhibitory proteasomów i lenalidomid, a także u chorych z niekorzystnym profilem cytogenetycznym. Duplek pomalidomid-deksametazon jest również podstawą połączeń trójlekowych z bortezomibem, karfilzomibem, cyklofosfamidem, daratumumabem i elotuzumabem, o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w tej grupie chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi IMiDs nowej generacji są mielosupresja (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) i zmęczenie, a w połączeniu z deksametazonem – także infekcje. Znacznie rzadziej obserwuje się natomiast neuropatię obwodową, istotnie limitującą wykorzystanie IMiD pierwszej generacji – talidomidu. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w czasie terapii lekami immunomodulującymi w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, w zależności od czynników ryzyka, należy stosować kwas acetylosalicylowy lub heparynę drobnocząsteczkową. Codzienna praktyka kliniczna potwierdza skuteczność, akceptowalny profil bezpieczeństwa i opłacalność stosowania IMiDs nowej generacji w opornym/nawrotowym szpiczaku. W Polsce jest dostępny program lekowy umożliwiający terapię RRMM nowymi lekami immunomodulującymi.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy • leki immunomodulujące • immunoterapia • lenalidomid • pomalidomid

Summary

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy that mainly affects elderly patients, with the median age of 69 years at the time of diagnosis. Despite the recent increase in the number of drugs used in the antimyeloma therapy, the disease remains incurable, with remissions and subsequent relapses. Immunomodulatory drugs (IMiDs), known to have multiple mechanisms of actions, including direct anti-MM activity and immune-stimulatory properties, are currently the backbone in multidrug regimens. New generation IMiDs are recommended

by ESMO – lenalidomide is included in frontline therapy, while pomalidomide is accepted from the third line. Clinical trials proved lack of apparent cross-resistance between immunomodulatory agents, confirmed their high efficacy and acceptable safety profile in individuals with relapsed multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors and lenalidomide, even with adverse cytogenetic abnormalities. Also, triplet pomalidomide-based combinations with bortezomib, carfilzomib, cyclophosphamide, daratumumab or elotuzumab were proved to be effective and safe in this group of patients. The most common adverse events of the new generation IMiDs are the following: hematological toxicity (neutropenia, thrombocytopenia, anemia), fatigue and, while administered with dexamethasone, infections. However, peripheral neuropathy, significantly limiting the use of first generation IMiD - thalidomide, is much less frequently observed. Due to the increased risk of venous thromboembolism, thromboprophylaxis should be implemented in the whole course of IMiD therapy. Data from real-life settings demonstrate that new generation IMiDs are a cost-effective treatment option in relapsed/refractory myeloma. Currently, one drug program with the new IMiDs is available in Poland.

Keywords: multiple myeloma • immunomodulatory drugs • immunotherapy • lenalidomide • pomalidomide

GICID 01.3001.0013.6907
DOI: 10.5604/01.3001.0013.6907
Word count: 6637
Tables: 2
Figures: 3
References: 56

Adres autora: dr hab. med. Artur Jurczyszyn, Katedra i Klinika Hematologii UJ CM, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków; e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **AE** – zdarzenie niepożądane (adverse event), **autoHSCt** – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych (autologous hematopoietic stem cell transplantation), **EMA** – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency), **ESMO** – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology), **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), **IFM** – Intergroupe Francophone du Myelome, **IMiDs** – leki immunomodulujące (immunomodulatory drugs), **IMWG** – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Plazmocytoowego (International Myeloma Working Group), **ISS** – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (International Staging System), **MAbs** – przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies), **MM** – szpiczak plazmocytoowy (multiple myeloma), **NDMM** – nowo zdiagnozowany szpiczak plazmocytoowy (newly diagnosed multiple myeloma), **ORR** – całkowity odsetek odpowiedzi (overall response rate), **OS** – całkowity czas przeżycia (overall survival), **PFS** – czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival), **PIs** – inhibitory proteasomów (proteasome inhibitors), **PNP** – neuropatia obwodowa (peripheral neuropathy), **RRMM** – oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytoowy (relapsed/refractory multiple myeloma), **R-ISS** – Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (Revised International Staging System), **TTP** – czas do progresji (time to progression), **VTE** – choroba zakrzepowozatorowa (venous thromboembolism)

WSTĘP

Szpiczak plazmocytoowy (multiple myeloma – MM) to złośliwy nowotwór hematologiczny wywodzący się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, które proliferują w niekontrolowany sposób i, w typowych przypadkach, wydzielają białko monoklonalne [31]. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym u dorosłych, po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B. Stanowi 1-2% wszystkich chorób nowo-

tworowych. Ponad 90% rozpoznań dotyczy osób powyżej 50. roku życia, a mediana wieku w chwili postawienia diagnozy to około 70 lat [25]. Szacuje się, iż mediana czasu przeżycia całkowitego w kolejnych stadiach według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (International Staging System – ISS) wynosi odpowiednio: I – 62 miesiące, II – 44 miesiące, III – 29 miesięcy, a z uwzględnieniem zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania choroby (revised international staging system – R-ISS) dla stadium I – mediana nie została osiągnięta, dla II wynosi 83 miesiące, a dla III – 43 [2]. MM

rozpoznaje się na podstawie badania immunofenotypowego lub immunohistochemicznego potwierdzającego obecność klonalnych plazmacytów w szpiku lub odosobnionym guzie plazmacytowym.

U wszystkich chorych z objawowym szpiczakiem, rozpoznanym na podstawie kryteriów SLiM CRAB (Tabela 1), należy rozpocząć leczenie przeciwnowotworowe [46]. Pierwszy etap to indukcja remisji, przebiegająca różnie w zależności od wieku i stanu ogólnego pacjenta. Młodzi chorzy, poniżej 70. roku życia, bez chorób współistniejących mogących istotnie wpływać na stan ogólny, poddawani są terapii umożliwiającej w przyszłości przeprowadzenie procedury przeszczepienia autologicznego komórek krwiotwórczych (autologous hematopoietic stem cell transplantation – autoHSCT) [25]. W ostatnich latach zwiększyła się znacznie liczba leków mających zastosowanie w terapii MM, włączając w to leki immunomodulujące (immunomodulatory drugs – IMiDs), takie jak: talidomid, lenalidomid czy pomalidomid; inhibitory proteasomów (proteasome inhibitors – PIs) m.in. bortezomib, karfilzomib, iksazomib oraz przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies – MAbs) – w tym daratumumab i elotuzumab. Dzięki temu stwierdza się obecnie zwiększenie odpowiadzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (progression-free survival – PFS) oraz całkowitego czasu przeżycia (overall survival – OS). Mimo to szpiczak plazmacytowy nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną [53]. Zastosowane w pierwszej linii leczenia usuwa jedynie część komórek nowotworowych, tworząc przestrzeń do rozwoju klonów agresywnych. W związku z tym w razie nawrotu konieczne jest zastosowanie wielolekowej terapii o potencjalnie największej skuteczności. Często nowe leki łączy się z tradycyjnymi cytostatykami. Schematy trój- i czterolekowe (IMiD +/- PI +/- deksametazon +/- cytostatyk) dają lepsze wyniki w porównaniu z kombinacjami dwulekowymi (IMiD lub PI + deksametazon lub cytostatyk). Jednak obecnie, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio schematy

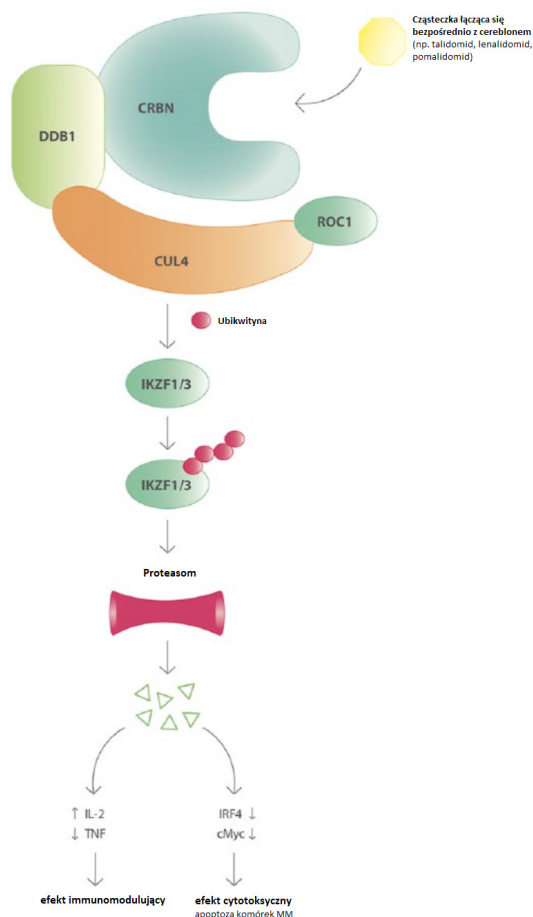
leczenia oparte na nowych lekach z różnych klas, nie ma możliwości wskazania jednego dobrego zestawienia ratunkowej chemioterapii. Racjonalnym jest zastosowanie co najmniej jednego leku nowej generacji w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w schemacie o akceptowalnym profilu toksyczności, na który dotychczas nie wytworzyła się oporność. Czas trwania odpowiedzi skraca się po każdym nawrocie.

LEKI IMMUNOMODULUJĄCE – POCZĄTKI IMMUNOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Odkąd zaczęto poznawać mechanizmy wymykania się komórek szpiczakowych spod kontroli układu immunologicznego, odpowiedzialne za progresję i nawrót choroby, poszukiwano taką postać immunoterapii, której głównym zadaniem byłaby aktywacja komórek odpornościowych w celu uzyskania bardziej ukierunkowanego i mniej toksycznego działania. Leki immunomodulujące wykazują zarówno bezpośrednią aktywność przeciw-szpiczakową, jak i stymulujący wpływ na układ odpornościowy oraz działanie antyangiogenne, co pozostaje w opozycji wobec tradycyjnych chemioterapeutyków będących nieswoistymi lekami cytotoksycznymi, o licznych działaniach niepożądanych [22]. Wielokierunkowe działanie IMiD wynika z ich interakcji z białkiem cereblon, tworzącym wraz z innymi składowymi kompleks E3 ligazy ubikwitynowej (Ryc. 1). W wyniku tego dochodzi do wzmożonej ubikwitynacji i wybiórczej degradacji dwóch czynników transkrypcyjnych biorących udział w różnicowaniu limfocytów B – IKZF1 (Ikaros) i IKZF3 (Aiolos). To powoduje spadek aktywności interferonowego czynnika regulacyjnego (IRF-4) i c-MYC, a w konsekwencji – apoptozę komórek nowotworowych. Ponadto, wzrasta wytwarzanie interleukiny-2 (IL-2), z następującym wzrostem wytwarzania innych cytokin (IL-4, -6, -10, -13, interferonu gamma oraz GM-CSF), co doprowadza do aktywacji limfocytów T i NK [22, 23, 34]. Dzięki wielokierunkowej aktywności leki immunomodulujące są obecnie podstawą terapii szpiczaka.

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmacytowym; wg [25]

C (calcium) – wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
R (renal insufficiency) – niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (anemia) – niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (bones) – kości	Jedno ognisko osteolityczne lub więcej w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (TK) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/TK)
S (sixty) – 60	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (light chains – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego za pomocą metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (involved) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (magnetic resonance – tomografia rezonansu magnetycznego)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca o wymiarze co najmniej 5 mm każdy



Ryc. 1. Mechanizm działania leków immunomodulujących; wg [22]
CRBN: Cereblon, CUL4: cullin 4A, DDB1: damage-specific DNA binding protein, IKZF: Ikaros family zinc finger protein, IL-2: interleukin-2, IRF4: interferon regulatory factor 4, MM: multiple myeloma, ROC1: RIN G finger protein 1, TNF: tumor necrosis factor

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA – TALIDOMID VS. LEKI IMMUNOMODULUJĄCE NOWEJ GENERACJI

Talidomid – pierwszy z grupy leków immunomodulujących jest powszechnie stosowany w codziennej praktyce klinicznej w terapii MM, jednak jego długotrwałe stosowanie limitują zdarzenia niepożądane (adverse event – AE), przede wszystkim neuropatia obwodowa (peripheral neuropathy – PNP). Neuropatia indukowana talidomidem jest zwykle nieodwracalna, zależna od dawki leku, czasu trwania leczenia i czynników związanych z pacjentem (neuropatia występująca przed terapią). Objawia się parestezjami w obrębie rąk i stóp („rękawiczki i skarpetki”), możliwe są też zaburzenia funkcji motorycznej w postaci skurczów mięśni i osłabienia mięśni. Już w przypadku PNP drugiego stopnia bez wpływu na codzienne czynności można rozważyć przerwanie leczenia, natomiast PNP ≥ 3 stopnia, a także PNP nasiloną, ale nieustępującą po zmniejszeniu dawki, bezwzględnie wymaga wstrzymania terapii [35].

Nowe IMIDs, lenalidomid i pomalidomid, są strukturalnymi i funkcjonalnymi analogami talidomidu, o skuteczniejszym działaniu immunomodulującym i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Lenalidomid to lek immunomodulujący drugiej generacji. Jego główne działania niepożądane to miosupresja (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) i powikłania zakrzepowo-zatorowe. Raportowano także zmęczenie, reakcje skórne oraz zwiększone ryzyko występowania wtórnych pierwotnych nowotworów. Ponadto, podawanie lenalidomidu z deksametazonem zwiększa istotnie ryzyko rozwoju infekcji, zwłaszcza zapalenia płuc, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji *Herpes zoster*, zakażeń układu moczowego i grzybicy jamy ustnej [9, 16]. Należy podkreślić, iż lenalidomid eliminowany jest z organizmu przez nerki, w związku z tym jego okres półtrwania u chorych z zaawansowaną chorobą nerek ulega wydłużeniu (nawet o 6–12 godzin), co dodatkowo zwiększa ryzyko działań niepożądanych. W czasie terapii lenalidomidem u chorych na MM należy regularnie kontrolować morfologię krwi oraz parametry nerkowe. Konieczne jest dostosowanie dawki leku do klirensu kreatyniny, liczby neutrofilii i płytek krwi (odpowiednia redukcja dawki w przypadku klirensu kreatyniny $< 50 \mu\text{L}/\text{min}$, neutrofilii < 1 tysięcy/ μL , płytek krwi < 50 tysięcy/ μL) [12, 13, 16, 51]. W razie neutropenii $< 500/\mu\text{L}$ zaleca się wstrzymanie podawania lenalidomidu do czasu kolejnego cyklu i włączenie czynnika wzrostu granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF). Wstrzymanie terapii do końca rozpoczętego cyklu zaleca się także w przypadku małopłytkowości < 25 tysięcy/ μL . Dalsze postępowanie zależy od liczby neutrofilii i płytek krwi w chwili rozpoczynania kolejnego cyklu leczenia [16]. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (venous thromboembolism – VTE), wzrasta istotnie podczas terapii skojarzonej lenalidomidem z deksametazonem: od 3,7–6% przy stosowaniu małych dawek glikokortykosteroidów do 12–18% przy wysokich dawkach, zwłaszcza u osób starszych, unieruchomionych, z VTE w wywiadzie [37]. W ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, w zależności od czynników ryzyka, należy stosować kwas acetylosalicylowy (ASA) lub heparynę drobnocząsteczkową (HDCz) [16]. Zmiany skórne, które pojawiają się zwykle w czasie pierwszego cyklu, najczęściej ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni i nie przyczyniają się do redukcji dawki lenalidomidu czy przerwania terapii. W razie wystąpienia wysypki na dużym obszarze skóry podaje się leki antyhistaminowe i ewentualnie prednizon w małej dawce. Jedynie rozległe zmiany pęcherzowe lub zespół Stevensa-Johnsona wymaga całkowitego odstawienia lenalidomidu. Osłabienie ogólne nie jest wskazaniem do zaprzestania terapii, natomiast konieczne jest wykluczenie poważniejszych przyczyn dolegliwości, tj. niedokrwistości, niedoczynności tarczycy, aktywnej infekcji, depresji [16]. Zakażenia w przebiegu terapii Rd powinny być leczone zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Choć przyjmowanie lenalidomidu może się wiązać z ryzykiem rozwoju drugich pierwotnych nowotworów, korzyści

płynące z zastosowania leku znacznie przewyższają to ryzyko (śmiertelność związana z MM istotnie wyższa niż śmiertelność związana z drugim pierwotnym nowotworem – 26,5 vs. 2,4%) [44]. Wykazano, iż anemia, powikłania zakrzepowo-zatorowe, polineuropatia czy zaburzenia układu pokarmowego występują częściej u pacjentów MM w podeszłym wieku. W związku z tym u chorych >75. roku życia już w chwili rozpoczęcia leczenia według schematu Rd należy zmniejszyć dawkę zarówno lenalidomidu, jak i deksametazonu, stosownie do liczby i zaawansowania chorób współistniejących.

Pomalidomid jest lekiem immunomodulującym trzeciej generacji, zalecanym przez ESMO u pacjentów MM po minimum 2 liniach leczenia (w tym – po lenalidomidzie i bortezomibie). Należy pamiętać, iż pacjenci z nawrotowym szpiczakiem, po kilku wcześniejszych schematach leczenia, są szczególną grupą chorych. Zwykle są to ludzie starsi, z większą liczbą chorób współistniejących, niekiedy z utrzymującymi się działaniami niepożądanymi po uprzednio zastosowanych lekach. Z tego względu są bardziej podatni na występowanie nowych działań niepożądanych w porównaniu z osobami z nowo zdiagnozowaną chorobą [39]. W przypadku pomalidomidu najczęstszym AE w stopniu nasilenia 3/4 jest mielotoksyczność (neutropenia dotycząca około 56,2% pacjentów, anemia występująca u prawie 1/3 chorych oraz małopłytkowość u nieco ponad 1/4 leczonych w schemacie Pd), głównie w czasie kilku pierwszych cykli terapii. Pozostałe AE obserwowane w trakcie leczenia pomalidomidem z deksametazonem to: infekcje (w tym – zapalenie płuc, w większości przypadków niezwiązane z neutropenią; najczęstsze spośród wszystkich AE prowadzące do przerwania leczenia; ponadto, infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, natomiast rzadziej obserwuje się grzybicę jamy ustnej), zmęczenie i osłabienie ogólne. Polineuropatię obwodową w stopniu nasilenia 3/4 spotyka się rzadko (<2% pacjentów), po kilku tygodniach od rozpoczęcia terapii. Powikłania zakrzepowo-zatorowe, dzięki zastosowaniu standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej ASA lub HDCz, dotyczą <3% przypadków, zwykle po kilkunastu tygodniach leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych wymaga jedynie redukcji dawki pomalidomidu. W razie wystąpienia neutropenii zaleca się podawanie G-CSF, a anemia i małopłytkowość wymaga przetaczania preparatów krwiopochodnych [39]. W razie infekcji zaleca się wstrzymanie podawania pomalidomidu do czasu opanowania zakażenia i włączenie do leczenia antybiotyku o szerokim zakresie działania. Ponadto, należy rozważyć profilaktykę antybiotykową przez cały czas stosowania pomalidomidu, zwłaszcza u osób z niskimi wartościami parametrów morfologii krwi i infekcjami w wywiadzie, a także szczepienia przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* zarówno u pacjentów, jak i tych, którzy mają stały bezpośredni kontakt z pacjentem [15]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe to jedne z najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią lekami immunomodulującymi [42]. Podczas leczenia pomalidomidem, podobnie jak w terapii lena-

lidomidem, w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, w zależności od czynników ryzyka, należy stosować kwas acetylosalicylowy (ASA) lub heparynę drobnocząsteczkową (HDCz) [39]. Zgodnie z postanowieniami konsensusu ekspertów, nie ma konieczności modyfikacji dawki pomalidomidu u pacjentów z łagodnym/umiarkowanym uszkodzeniem nerek (klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min) [15]. Niedawno opublikowano wyniki badania klinicznego drugiej fazy dotyczącego leczenia RRMM według schematu Pd u pacjentów z umiarkowaną i ciężką chorobą nerek (klirens <45 ml/min), w którym wykazano, iż pomalidomid w standardowej dawce jest bezpieczny także u chorych w zaawansowanym stadium uszkodzenia nerek, wymagających hemodializ [20].

Zdecydowana większość działań niepożądanych leków immunomodulujących nowej generacji jest łatwa do opanowania dzięki dostosowaniu dawki leku i dodatkowemu leczeniu wspomagającemu, przerwanie leczenia występuje rzadko.

WYTYCZNE ESMO

Shpiczak plazmocytowy nowo zdiagnozowany (NDMM)

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO) w obowiązujących zaleceniach dotyczących diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego [40] uwzględnia lek immunomodulujący drugiej generacji – lenalidomid – już w pierwszej linii (Ryc. 2).

Pacjenci w podeszłym wieku (non-transplant setting)

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT schemat leczenia lenalidomid-deksametazon w małej dawce (Rd) stosowany aż do czasu progresji choroby jest jedną z dwóch rekomendowanych kombinacji (oprócz VMP – bortezomib-melfalan-prednizon). Porównując schemat Rd z tripletem z bortezomibem (RVd), wykazano, iż dodanie bortezomibu poprawia PFS i OS, przy akceptowalnym profilu korzyści i ryzyka [21]. W marcu 2019 r. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) wydała pozytywną opinię o RVd w leczeniu pacjentów pierwszej linii niekwalifikujących się do przeszczepienia. Systematyczne leczenie podtrzymujące, po zakończonej terapii indukującej, u osób w podeszłym wieku nie jest zalecane.

Młodszy pacjenci (<65. r.ż. lub <70. r.ż. w dobrym stanie ogólnym)

W tej grupie pacjentów standardem jest indukcja z następową wysokodawkową chemioterapią i auto-HSCT. Jako leczenie indukujące schematy bortezomib-talidomid-deksametazon i bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon są najbardziej preferowanymi i najczęściej stosowanymi połączeniami. Wyniki dla RVd są obiecujące, ale schemat ten nie jest obecnie zatwierdzony dla młodych chorych NDMM [3].

Wprawdzie dowiedziono skuteczności konsolidacji w postaci pogłębiania odpowiedzi na leczenie, aktualnie – w erze nowych leków – jest zbyt mało dowodów, by móc leczenie konsolidujące wprowadzać do rutynowego postępowania. W metaanalizie dotyczącej przeżycia wykazano, iż lenalidomid w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z obserwacją wydłuża PFS ponaddwukrotnie (52,8 miesiąca vs. 23,5 miesiąca), a OS o ponad 2 lata (mediana OS dla ramienia z lenalidomidem nie osiągnięta vs. 86 miesięcy dla ramienia z placebo) [36]. Od 2017 r. lenalidomid w monoterapii jest zatwierdzony jako podtrzymanie u pacjentów NDMM po procedurze auto-HSCT. Lek stosuje się do progresji choroby lub cech nietolerancji. W większości przypadków terapia jest dobrze tolerowana, choć pewnym ograniczeniem może być toksyczność hematologiczna – terapię należy wstrzymać w razie neutropenii <500/μL i trombocytopenii <30 tysięcy/μL. Po wzroście parametrów morfotycznych możliwe jest wznowienie leczenia w dawce zredukowanej o jeden poziom, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Szczyzak plazmocytowy oporny nawrotowy (RRMM)

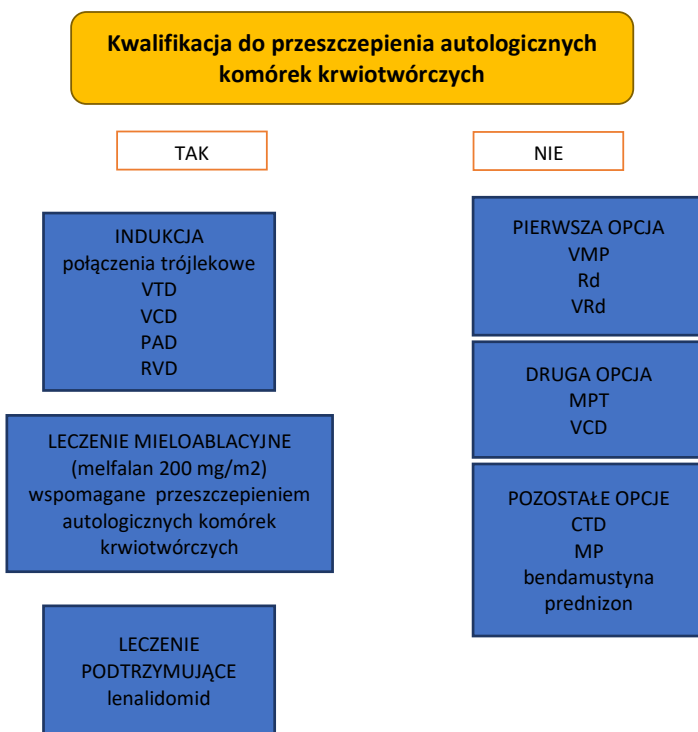
Wybór schematu leczenia w razie nawrotu choroby zależy od wielu czynników: wieku pacjenta, stanu ogólnego, sprawności, chorób współistniejących, leków dotych-

czas stosowanych (grupy leków, skuteczność, tolerancja), jeszcze niewykorzystanych opcji terapeutycznych, a także od typu nawrotu (kliniczny vs. biochemiczny) oraz od czasu, który upłynął od zakończenia ostatniej linii leczenia. Już od pierwszego nawrotu zaleca się lenalidomid w połączeniu z deksametazonem [40]. Ponadto, zatwierdzone są także schematy trójlekowe bazujące na lenalidomidzie z deksametazonem: carfilzomib-lenalidomid-deksametazon, elotuzumab-lenalidomid-deksametazon, iksazomib-lenalidomid-deksametazon, daratumumab-lenalidomid-deksametazon. Pomalidomid natomiast w skojarzeniu z deksametazonem rekomendowany jest w trzeciej linii leczenia u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lenalidomidem i bortezomibem [40].

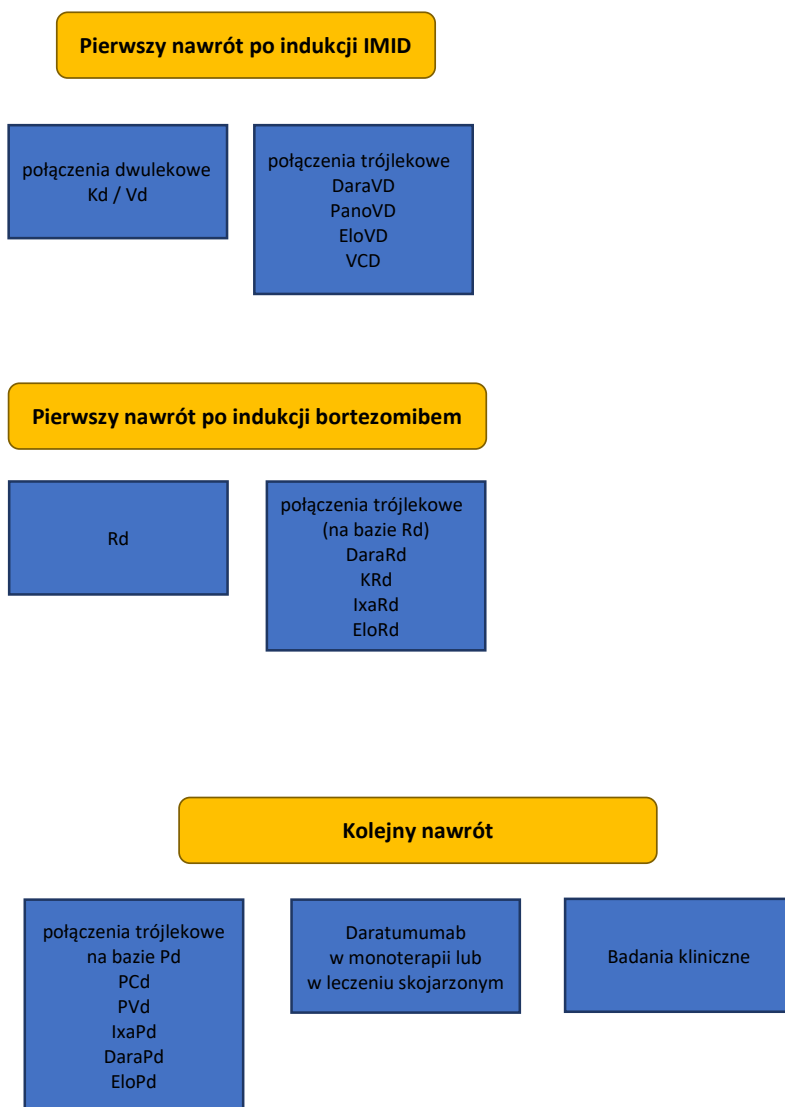
POMALIDOMID JAKO LEK PRZEŁAMUJĄCY OPORNOŚĆ

Pomalidomid wykazuje dużą skuteczność u pacjentów MM opornych na bortezomib i lenalidomid, także u chorych z niekorzystnym profilem cytogenetycznym [28].

Pionierskie badanie kliniczne MM-002 z pomalidomidem przeprowadzono wśród 221 pacjentów RRMM po przebytym leczeniu bortezomibem i lenalidomidem, z medianą wcześniejszych linii terapii wynoszącą 5, u których stwierdzono progresję choroby w ciągu 60 dni od zakończenia terapii ostatniej linii. W wyniku randomizacji 113 chorych



Ryc. 2. Leczenie pierwszej linii szczyzaka plazmocytego; wg [40]; VTD: bortezomib-talidomid-deksametazon, VCD: bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon, PAD: bortezomib-doksorubicyna-deksametazon, RVD: lenalidomid-bortezomib-deksametazon, VMP: bortezomib, Rd: lenalidomid-deksametazon, VRd: bortezomib-lenalidomid-deksametazon niskodawkowany, MPT: melfalan, prednizon, talidomid, CTD: cyklofosfamid-talidomid-deksametazon, MP: melfalan, prednizon



Ryc. 3. Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego; wg [40]; Kd: karfilzomib-deksametazon niskodawkowany, Vd: bortezomib-deksametazon niskodawkowany, DaraVD: daratumumab-bortezomib-deksametazon, PanoVD: panobinostat-bortezomib-deksametazon, EloVD: elotuzumab-bortezomib-deksametazon, VCD: bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon, Rd: lenalidomid-deksametazon niskodawkowany, DaraRd: daratumumab-lenalidomid-deksametazon niskodawkowany, KRd: karfilzomib-lenalidomid-deksametazon niskodawkowany, IxaRd: icksazomib-lenalidomid-deksametazon niskodawkowany, EloRd: elotuzumab-lenalidomid-deksametazon niskodawkowany, PCd: pomalidomid-cyklofosfamid-deksametazon niskodawkowany, PVd: pomalidomid-bortezomib-deksametazon niskodawkowany, IxaPd: icksazomib-pomalidomid-deksametazon niskodawkowany, DaraPd: daratumumab-pomalidomid-deksametazon niskodawkowany, EloPd: elotuzumab-pomalidomid-deksametazon niskodawkowany

przydzielono do ramienia z pomalidomidem i deksametazonem (Pd), a pozostałych – do ramienia z pomalidomidem w monoterapii (POM). Mediana PFS w grupie Pd i POM wynosiły odpowiednio 4,6 miesiąca i 2,7 miesiąca (HR = 0,68, P = .003), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) to 33% dla Pd i 18% dla POM (P = .013), a mediana OS 16,5 miesiąca i 13,6 miesiąca (HR = 0,94, 95% CI = 0,70-1,28, P = .709). Oporność na lenalidomid lub lenalidomid i bortezomib nie miała wpływu na wynik leczenia w schemacie Pd: mediana PFS wynosiła 3,8 miesiąca dla obu grup, ORR wynosił odpowiednio 30 i 31%, a mediana OS 16 miesięcy i 13,4 miesiąca [50]. Terapia RRMM na bazie pomalidomidu jest skuteczniejsza w porównaniu z dotychczas zatwier-

dzonymi schematami leczenia pacjentów z opornością na bortezomib i lenalidomid (PFS 9 miesięcy w wieloośrodkowym badaniu Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Plazmocytoowego – IMWG) [30]. Warto wspomnieć o badaniu klinicznym NIMBUS (MM-003) porównującym skuteczność i bezpieczeństwo dubletu pomalidomid-niskodawkowany deksametazon vs. wysokodawkowany deksametazon (DEX) u chorych RRMM wcześniej leczonych lenalidomidem i bortezomibem [38]. Wynik badania umożliwił rejestrację pomalidomidu, zarówno przez Europejską Agencję Leków, jak i amerykańską Agencję Żywności i Leków. W chwili zainicjowania badania MM-003 nie było ustalonych standardów postępowania w zaawansowa-

nym opornym/nawrotowym szpiczaku plazmocytowym, gdy bortezomib i lenalidomid został już wykorzystany we wcześniejszych liniach terapii, dlatego deksametazon w wysokich dawkach stosowano jako terapię ratunkową i z tego względu uwzględniono takie postępowanie w drugim ramieniu MM-003. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 5. Terapia Pd w porównaniu z DEX istotnie wydłużyła medianę PFS i poprawiła ORR (PFS odpowiednio 4,0 miesiące vs. 1,9 miesiąca; HR = 0,48, 95% CI = 0,39–0,60, P < 0,0001; ORR odpowiednio 31 vs. 10%, P < 0,0001). Wydłużony PFS obserwowano także w podgrupach, niezależnie od wieku, wcześniejszego leczenia i ryzyka cytogenetycznego (dla del(17p) 4,6 versus 1,1 miesiąca; HR, 0,34; P < 0,001), dla t(4;14) 2,8 versus 1,9 miesiąca; HR, 0,49; P = 0,028) [19, 38]. Również w zakresie OS, w analizie intention-to-treat, terapia Pd vs. DEX przynosiła lepsze wyniki (12,7 miesiąca vs. 8,1 miesiąca, HR = 0,74, 95% CI = 0,56–0,97, P = 0,0258). Jednak w badaniu tym ponad 50% pacjentów z ramienia DEX, ze względu na progresję choroby przeszło do ramienia Pd. Dodatkowa analiza, z uwzględnieniem zmiany schematu leczenia w trakcie badania, wykazała, iż mediana OS dla Pd była dwukrotnie wyższa niż w przypadku DEX (12,7 miesiąca vs. 5,7 miesiąca, HR = 0,52, 95% CI = 0,39–0,68) [41], co pozostaje w zgodzie z wynikami wcześniejszych małych badań obserwacyjnych wśród pacjentów RRMM leczonych w schematach bez pomalidomidu [26, 55] i jeszcze bardziej podkreśla skuteczność IMiDy trzeciej generacji w terapii ratunkowej kolejnej linii. Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia pomalidomidem z niskodawkowanym deksametazonem udowodniono w badaniu trzeciej fazy STRATUS (MM-010) [17], a także sprawdzono w populacji polskich pacjentów RRMM [11]. Badacze z Mayo Clinic w wielokohortowym badaniu drugiej fazy, porównującym różne schematy i dawki pomalidomidu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem w różnych stadiach zaawansowania i z różnymi historiami leczenia, z najdłuższym dotychczas follow-upem, odnotowali najwyższy odsetek odpowiedzi i najlepsze wyniki terapii (co najmniej stabilna choroba) w przypadku wcześniejszego zastosowania Pd w razie nawrotu (<3 wcześniejszych linii leczenia), nawet u chorych z opornością na inny IMiD [1].

W wielu badaniach z wykorzystaniem terapii Pd w RRMM odnotowano istotnie krótszy PFS (w większości <4 miesiące) u pacjentów z niekorzystnym profilem cytogenetycznym del(17p) i/lub t(4;14) [18, 32, 50], jednak badania te przeprowadzono w zaawansowanym stadium szpiczaka, wśród pacjentów po przebytych 5 lub 6 liniach terapii. W związku z tym niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie, czy obserwowany brak oczekiwanej dużej aktywności pomalidomidu wynikał ze schyłkowej fazy choroby czy bezpośrednio z niepomyślnego rokowania związanego z obecnością zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka. W związku z tym francuska grupa Inter-groupe Francophone du Myelome (IFM) przeprowadziła badanie wśród pacjentów RRMM, do którego włączano chorych z progresją już po pierwszej linii leczenia, eksponowanych na minimum 2 cykle lenalidomidu [33]. ORR wynosił 22%, z istotną różnicą w odpowiedzi u pacjentów z del(17p) i t(4;14) – odpowiednio 32 i 15%. Należy podkre-

ślić, iż pacjenci, którzy uzyskali jakąkolwiek odpowiedź na Pd, zwłaszcza bardzo dobrą częściową odpowiedź, niezależnie od profilu cytogenetycznego, uzyskiwali lepszy wynik czasu do progresji (time to progression – TTP). W tym kontekście odpowiedź na pomalidomid może być markerem poprawy rokowania u pacjentów z niekorzystną cytogenetyką. Mediana TTP wynosiła 7,3 miesiąca vs. 2,8 miesiąca dla del(17p) vs. t(4;14). Mediana OS wynosiła 12 miesięcy dla całej analizowanej populacji i odpowiednio 12 miesięcy oraz 9,2 miesiąca dla chorych z del(17p) i t(4;14). Dane te świadczą o tym, iż większość pacjentów mogła uzyskać terapię ratunkową po progresji na Pd. Udowodniono zatem, iż pomalidomid z deksametazonem jest bezpieczną i skuteczną kombinacją lekową w leczeniu RRMM, także u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym w postaci del(17p). Wykazano, że terapia w schemacie Pd podana na wczesnym etapie szpiczaka nawrotowego (mediana 3 linie leczenia) przynosi istotne korzyści chorym z del(17p), jeśli uwzględni się wcześniejsze badania, w których wykazywano medianę PFS około 4 miesięcy w czasie terapii w schematach opartych na bortezomibie i/lub lenalidomidzie [4, 5, 47]. Przyniesione dane dowodzą braku oporności krzyżowej między lekami immunomodulującymi i potwierdzają możliwość przełamania pomalidomidem oporności na lenalidomid. Chorzy z t(4;14) wymagają natomiast modyfikacji schematu Pd, by poprawić wyniki terapii [33].

POMALIDOMID-DEKSAMETAZON JAKO BAZA DLA SCHEMATÓW TRÓJLEKOWYCH

W ostatnich badaniach trzeciej fazy dotyczących szpiczaka opornego/nawrotowego wykazano, iż zastosowanie kombinacji trójlekowych wywołuje głębsze i dłuższe odpowiedzi w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia [7]. Tripletety oparte na pomalidomidzie i deksametazonie są rekomendowane przez ESMO jako terapia RRMM w przypadku drugiego i kolejnych nawrotów [40].

W badaniu pierwszej/drugiej fazy oceniającym maksymalne tolerowane dawki, wstępny profil bezpieczeństwa i skuteczność schematu pomalidomid-bortezomib-deksametazon (PVD) u pacjentów RRMM opornych na lenalidomid uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi na poziomie prawie 86%, niezależnie od ryzyka cytogenetycznego (83% dla ryzyka standardowego, 90% dla pośredniego/wysokiego ryzyka), medianę PFS 13,7 miesiąca (95% CI = 9,6–17,7), bez istotnej różnicy w zależności od zmian cytogenetycznych, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (najczęściej obserwowano łagodną toksyczność hematologiczną: neutropenię, leukopenię, małopłytkowość i anemię oraz zmęczenie), bez znaczącej neuropatii obwodowej. Stosowanie bortezomibu jeden raz w tygodniu poprawia tolerancję i wygodę leczenia [43]. Wykazano bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu z bortezomibem w maksymalnych tolerowanych dawkach (pomalidomid 4 mg, bortezomib 1,3 mg/m²) [43, 48]. Wyniki powyższej analizy należy jednak traktować krytycznie, ponieważ uwzględniono w niej także pacjentów w pierwszym nawrocie choroby, a więc na początkowym

etapie jej przebiegu. W marcu 2019 r. EMA wydała pozytywną opinię o PVD w leczeniu RRMM od drugiej linii po wykorzystaniu terapii lenalidomidem.

Wieloośrodkowe badanie kliniczne trzeciej fazy OPTIMISMM dowiodło zwiększonej skuteczności schematu PVD w porównaniu z VD u pacjentów, którzy otrzymali 3 schematów leczenia, z uwzględnieniem co najmniej 2 cykli opartych o lenalidomid (z opornością na lenalidomid na poziomie 70%). Mediany PFS wyniosły odpowiednio: 11–20 miesięcy vs. 7–10 miesięcy (HR 0,61; 95% CI = 0,49–0,77; $p < 0,0001$). Zdarzenia niepożądane wynikały z indywidualnego profilu bezpieczeństwa pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu.

Także w badaniu pierwszej/drugiej fazy na niewielkiej grupie pacjentów z co najmniej jedną i maksymalnie pięcioma dotychczasowymi liniami leczenia zawierającymi m.in. inhibitor proteasomów i lenalidomid, opornych na lenalidomid, sprawdzano połączenie Pd z icksazomibem. Odsetek odpowiedzi wyniósł 48%, a mediana PFS 8,6 miesiąca. Najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane to toksyczność hematologiczna i infekcje [29].

W jednoośrodkowej retrospektywnej analizie „real-life”, oceniającej wyniki leczenia tripletem pomalidomid-cyklofosfamid-deksametazon (PCD) odnotowano ORR 76% i medianę PFS 7,3 miesiąca, z miętoksyczą (także w stopniu nasilenia 3/4) jako głównym zdarzeniem niepożądanym, która w 39% przypadków wymagała redukcji dawki pomalidomidu, a u 29% chorych redukcji dawki cyklofosfamidu [56]. Wykazano, iż u pacjentów RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów, dodanie cyklofosfamidu do dubletu Pd umożliwia osiągnięcie lepszych ORR i PFS w porównaniu z terapią podwójną [38], przy zachowaniu całkowicie doustnego stosowania. Korzyść z dołączenia cyklofosfamidu była szczególnie zaznaczona w grupie chorych bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego. W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu klinicznym Baz

i wsp. wykazali ORR 64,7% (95% CI, 48,6–80,8%) i PFS 9,5 miesiąca (95% CI = 4,6–14) przy zmodyfikowanym dawkowaniu PCD (pomalidomid 4 mg w dniach 1–21; cyklofosfamid 400 mg w dniach 1, 8, 15; deksametazon 40 mg w dniach 1–4 oraz 15–18 w ciągu pierwszych 4 cykli, następnie 40 mg raz w tygodniu) [6]. Niedawno opublikowano wyniki badania klinicznego drugiej fazy prowadzonego przez IFM oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo PCD u pacjentów z nawrotem szpiczaka po pierwszej linii Rvd [24]. Zaobserwowano ORR na poziomie 85% i medianę PFS 34,2 miesiąca, wykazując jednocześnie, że triplet z cyklofosfamidem może być pomostem do auto-HSCT. Zestawiając te wyniki z wyżej przytoczonymi, należy pamiętać, że dotyczą one pacjentów w początkowym okresie przebiegu choroby.

W grupie chorych RRMM eksponowanych wcześniej na bortezomib i lenalidomid badano także zastosowanie połączenia trójlekowego Pd z karfilzomibem. Przeprowadzono dwa badania kliniczne pierwszej fazy, uwzględniając standardowe dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu [8, 54]. Wykazano odpowiednio ORR 62 i 50% oraz medianę PFS 10,3 miesiąca i 7,2 miesiąca. Toksyczność hematologiczną zaobserwowano u ponad 60% pacjentów.

W tripletech opartych na Pd uwzględniono również przeciwciała monoklonalne. W dużym wieloośrodkowym badaniu z daratumumabem (Dara-Pd) w zaawansowanym RRMM (średnio 4 wcześniejsze linie leczenia, 20% pacjentów opornych na lenalidomid) odsetek odpowiedzi wyniósł 60% i był spójny we wszystkich podgrupach (58% u pacjentów podwójnie opornych), a mediana PFS 8,8 miesiąca. Profil bezpieczeństwa Dara-Pd był zgodny z charakterystyką działań niepożądanych dubletu Pd, z wyjątkiem częstszego występowania neutropenii (80%, w tym 77% w stopniu nasilenia 3/4, jednak bez wzrostu częstości infekcji) i reakcji związanych z infuzją [10]. Połączenie Pd z elotuzumabem (Elo-Pd) również cechuje się większą skutecznością w porównaniu ze schematem pomalidomid-deksametazon. W randomizowanym badaniu ELOQU-ENT-3 stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy

Tabela 2. Połączenia trójlekowe pomalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem opornym / nawrotowym; wg [55]

Badanie	Schemat leczenia	n	Wcześniejsze linie leczenia (mediana)	Oporność na lenalidomid (%)	Wcześniejsza ekspozycja na PI (bortezomib/karfilzomib) (%)	ORR (%)	PFS (miesiące)
Miguel i wsp. [38]	Pd	302	5	95	100	31	4
Trudel i wsp. [55] including both lenalidomide and proteasome inhibitors (PI)	PCD	54	3	81	93/27	76	7,3
Baz i wsp. [6]	PCD	34	4	100	71/38	65	9,5
Bringhen i wsp [8]	KPD	57	2	100	96/0	62	10,3
Shah i wsp. [53]	KPD	32	6	100	97/0	50	7,2
Chari i wsp. [10]	Dara-Pd	103	4	20	98/33	60	8,8
Dimopoulos i wsp. [14]	Elo-Pd	60	3	90	100/15	53	10,3

PFS w ramieniu z przeciwciałem anti-CS1 w porównaniu z Pd: ORR odpowiednio 53 vs. 26% (OR = 3,25; 95% CI = 1,49–7,11), mediana PFS odpowiednio 10,3 vs. 4,7 miesiąca (HR = 0,51, 95% CI = 0,32–0,82, P = 0,008) [14].

Podsumowanie badań oceniających skuteczność schematu Pd i połączeń trójlekowych pomalidomidu u pacjentów RRMM, którzy otrzymali minimum dwie wcześniejsze linie leczenia, w tym – lenalidomid i inhibitor proteasomów, przedstawiono w Tabeli 2.

BADANIA NAUKOWE VS. CODZIENNA PRAKTYKA KLINICZNA

Dane z codziennej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność, wygodę stosowania i bezpieczeństwo leków immunomodulujących nowej generacji. Retrospektywne badania jednośrodkowe, jako uzupełnienie dużych wielośrodkowych badań klinicznych, umożliwiają analizę czynników prognostycznych i kosztów, a także weryfikację efektywności i profilu zdarzeń niepożądanych. Gueneau i wsp. wykazali, iż przyczyną wczesnego przerwania leczenia pomalidomidem (w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii) jest progresja choroby, a jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym zakończenia

terapii jest czas od diagnozy MM do inicjacji terapii pomalidomidem <3 lata. Dwoma niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu po rozpoczęciu schematu Pd są wczesne wstrzymanie leczenia i obecność t(4;14) [27]. Na podstawie powyższych danych można wyodrębnić grupy chorych, które najbardziej skorzystają na schematach opartych na pomalidomidzie.

Leczenie chorych ze szpiczakiem plazmacytowym nadal pozostaje jednym z najbardziej kosztownych wśród nowotworów [51]. Im dłuższy jest czas przeżycia i im dłużej trwa terapia, tym koszty leczenia są wyższe, zwłaszcza w kolejnych liniach, z mniej dostępnymi i bardziej nowatorskimi cząstkami. W badaniach „real-life” udowodniono opłacalność stosowania Pd w szpiczaku opornym/nawrotowym [27]. Wydaje się, że w przyszłości ważnym dla polskich pacjentów RRMM będzie wybór optymalnego leczenia spośród trzech nowych leków: pomalidomidu, karfilzomibu i daratumumabu. Amerykańska analiza skuteczności i kosztów leczenia wykazała wyższość Pd nad karfilzomibem w monoterapii oraz daratumumabem w monoterapii. Po uzyskaniu dostępu do nowych leków wskazane będzie przeprowadzenie podobnej analizy w polskich warunkach [45].

PIŚMIENICTWO

- [1] Ailawadhi S., Mikhael J.R., LaPlant B.R., Laumann K.M., Kumar S., Roy V., Dingli D., Bergsagel P.L., Buadi F.K., Rajkumar S.V., Fonseca R., Gertz M.A., Kapoor P., Sher T., Hayman S.R. i wsp.: Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. *Leukemia*, 2018; 32: 719–728
- [2] American Cancer Society. Survival rates by stage for multiple myeloma. <https://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-survival-rates> (21.10.2019)
- [3] Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., Facon T., Caillot D., Escoffre M., Arnulf B., Macro M., Belhadj K., Garderet L., Roussel M., Mathiot C., Avet-Loiseau H., Munshi N.C., Richardson P.G. i wsp.: Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: A phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood*, 2015; 126: 391–391
- [4] Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P., Charbonnel C., Garban F., Hulin C., Leyvraz S., Michallet M., Yakoub-Agha I., Garderet L., Marit G., Michaux L., Voillat L., Renaud M., Grosbois B. i wsp.: Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*, 2007; 109: 3489–3495
- [5] Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M., Moreau P., Guerin-Charbonnel C., Caillot D., Marit G., Benboubker L., Voillat L., Mathiot C., Kolb B., Macro M., Champion L., Wetterwald M., Stoppa A.M. i wsp.: Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 4630–4634
- [6] Baz R.C., Martin T.G.3rd, Lin H.Y., Zhao X., Shain K.H., Cho H.J., Wolf J.L., Mahindra A., Chari A., Sullivan D.M., Nardelli L.A., Lau K., Alsina M., Jagannath S.: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*, 2016; 127: 2561–2568
- [7] Boudreaux J.S., Touzeau C., Moreau P.: Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev. Hematol.*, 2017; 10: 207–215
- [8] Brinthen S., Mina R., Cafro A.M., Liberati A.M., Spada S., Bellotti A., Gaidano G., Patriarca F., Troia R., Fanin R., De Paoli L., Rossi G., Lombardo A., Bertazzoni P., Palumbo A. i wsp.: Once-weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. *Leukemia*, 2018; 32: 1803–1807
- [9] Celgene Inc.: Produkt monograph: Revlimid®: lenalidomide capsules. Celgene Corporation, Mississauga, Ontario 2019
- [10] Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W., Arnulf B., Kaufman J.L., Ifthikharuddin J.J., Weiss B.M., Krishnan A., Lentzsch S., Comenzo R., Wang J., Nottage K., Chiu C., Khokhar N.Z., Ahmadi T. i wsp.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2017; 130: 974–981
- [11] Charlinski G., Grzasko N., Jurczyszyn A., Janczarski M., Szeremet A., Waszczuk-Gajda A., Bernatowicz P., Swiderska A., Guzicka-Kazmierczak R., Lech-Maranda E., Szczepaniak A., Wichary R., Dmoszynska A.: The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a “real-world” study: Polish Myeloma Group experience. *Eur. J. Haematol.*, 2018; 101: 354–361
- [12] Chen N., Lau H., Kong L., Kumar G., Zeldis J.B., Knight R., Laskin O.L.: Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 47: 1466–1475
- [13] Chen N., Zhou S., Palmisano M.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of lenalidomide. *Clin. Pharmacokinet.*, 2017; 56: 139–152
- [14] Dimopoulos M.A., Dytfeld D., Grosicki S., Moreau P., Takezako N., Hori M., Leleu X., LeBlanc R., Suzuki K., Raab M.S., Richardson P.G., Popa McKiver M., Jou Y.M., Shelat S.G., Robbins M. i wsp.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 379: 1811–1822
- [15] Dimopoulos M.A., Leleu X., Palumbo A., Moreau P., Delforge M., Cavo M., Ludwig H., Morgan G.J., Davies F.E., Sonneveld P., Schey S.A., Zweegman S., Hansson M., Weisel K., Mateos M.V. i wsp.: Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2014; 28: 1573–1585

- [16] Dimopoulos M.A., Palumbo A., Attal M., Beksac M., Davies F.E., Delforge M., Einsele H., Hajek R., Harousseau J.L., da Costa F.L., Ludwig H., Mellqvist U.H., Morgan G.J., San-Miguel J.F., Zweegman S. i wsp.: Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*, 2011; 25: 749–760
- [17] Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P., Cavo M., Delforge M., Di Raimondo F., Weisel K.C., Oriol A., Hansson M., Vacca A., Blanchard M.J., Goldschmidt H., Doyen C., Kaiser M., Petrini M. i wsp.: Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016; 128: 497–503
- [18] Dimopoulos M.A., Weisel K., Song K.W., Delforge M., Karlin L., Goldschmidt H., Moreau P., Banos A., Oriol A., Garderet L., Cavo M., Ivanova V., Alegre A., Martinez-Lopez J., Chen C.I. i wsp.: Final analysis, cytogenetics, long-term treatment, and long-term survival in MM-003, a phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*, 2013; 122: 408
- [19] Dimopoulos M.A., Weisel K.C., Song K.W., Delforge M., Karlin L., Goldschmidt H., Moreau P., Banos A., Oriol A., Garderet L., Cavo M., Ivanova V., Alegre A., Martinez-Lopez J., Chen C. i wsp.: Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica*, 2015; 100: 1327–1333
- [20] Dimopoulos M., Weisel K., van de Donk N.W., Ramasamy K., Gamberi B., Streetly M., Offidani M., Bridoux F., de la Rubia J., Mateos M.V., Ardizzoia A., Kueenburg E., Collins S., Di Micco A., Rosettani B. i wsp.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J. Clin. Oncol.*, 2018; 36: 2035–2043
- [21] Durie B.G., Hoering A., Abidi M.H., Rajkumar S.V., Epstein J., Kahanic S.P., Thakuri M., Reu F., Reynolds C.M., Sexton R., Orłowski R.Z., Barlogie B., Dispenzieri A.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017; 389: 519–527
- [22] Franssen L.E., Mutis T., Lokhorst H.M., van de Donk N.W.: Immunotherapy in myeloma: how far have we come? *Ther. Adv. Hematol.*, 2019; 10: 2040620718822660
- [23] Gandhi A.K., Kang J., Havens C.G., Conklin T., Ning Y., Wu L., Ito T., Ando H., Waldman M.F., Thakurta A., Klippel A., Handa H., Daniel T.O., Schafer P.H., Chopra R.: Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). *Br. J. Haematol.*, 2014; 164: 811–821
- [24] Garderet L., Kuhnowski F., Berge B., Roussel M., Escoffre-Barbe M., Lafon I., Facon T., Leleu X., Karlin L., Perrot A., Moreau P., Marit G., Stoppa A.M., Royer B., Chateleix C. i wsp.: Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2018; 132: 2555–2563
- [25] Giannopoulos K., Jamrozik K., Usnarska-Zubkiewicz L., Dytfeld D., Jurczyszyn A., Walewski J., Lech-Marañda E., Walter-Croneck A., Pińkowska-Grela B., Wróbel T., Charliński G., Jędrzejczak W.W., Małkowski B., Druzd-Sitek A., Robak T. i wsp.: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2018/2019. *Acta Haematol. Pol.*, 2018; 49: 157–206
- [26] Gooding S., Lau I.J., Sheikh M., Roberts P., Wong J., Dickens E., Elvidge J., Lee D., Ramasamy K.: Double refractory myeloma: Analysis of clinical outcomes and medical-resource utilisation in a single centre. *Blood*, 2013; 122: 1727
- [27] Gueneau P., Chretien M.L., Cransac-Miet A., Aho L.S., Lafon I., Favennec C., Guy J., Caillot D., Boulin M.: Efficacy, safety, and cost of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2018; 100: 518–525
- [28] Jurczyszyn A., Legieć W., Helbig G., Hus M., Kyrzcz-Krzemień S., Skotnicki A.B.: New drugs in multiple myeloma – role of carfilzomib and pomalidomide. *Contemp. Oncol.*, 2014; 18: 17–21
- [29] Krishnan A., Kapoor P., Palmer J.M., Tsai N.C., Kumar S., Lonial S., Htut M., Karanes C., Nathwani N., Rosenzweig M., Sahebi F., Somlo G., Duarte L., Sanchez J.F., Auclair D. i wsp.: Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2017 (w druku)
- [30] Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J., Morgan G., Richardson P.G., Crowley J., Haessler J., Feather J., Hoering A., Moreau P., LeLeu X., Hulin C., Klein S.K., Sonneveld P., Siegel D. i wsp.: Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 2012; 26: 149–157
- [31] Kyle R.A., Rajkumar S.V.: Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 1860–1873
- [32] Leleu X., Attal M., Arnulf B., Moreau P., Traulle C., Marit G., Mathiot C., Petillon M.O., Macro M., Roussel M., Pegourie B., Kolb B., Stoppa A.M., Hennache B., Bréchignac S. i wsp.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide refractory multiple myeloma: Intergroupe Franco-phonie du Myélocome 2009-02. *Blood*, 2013; 121: 1968–1975
- [33] Leleu X., Karlin L., Macro M., Hulin C., Garderet L., Roussel M., Arnulf B., Pegourie B., Kolb B., Stoppa A.M., Brechiniac S., Marit G., Thielemans B., Onraed B., Mathiot C. i wsp.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*, 2015; 125: 1411–1417
- [34] Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T., Miller K., Gandhi A.K., Kang J., Karasawa S., Carmel G., Jackson P., Abbasian M., Mahmoudi A., Cathers B., Rychak E., Gaidarova S., Chen R. i wsp.: Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*, 2012; 26: 2326–2335
- [35] Ludwig H., Delforge M., Facon T., Einsele H., Gay F., Moreau P., Avet-Loiseau H., Boccadoro M., Hajek R., Mohty M., Cavo M., Dimopoulos M.A., San-Miguel J.F., Terpos E., Zweegman S. i wsp.: Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*, 2018; 32: 1542–1560
- [36] McCarthy P.L., Holstein S.A., Petrucci M.T., Richardson P.G., Hulin C., Tosi P., Brinthen S., Musto P., Anderson K.C., Caillot D., Gay F., Moreau P., Marit G., Jung S.H., Yu Z. i wsp.: Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2017; 35: 3279–3289
- [37] Menon S.P., Rajkumar S.V., Lacy M., Falco P., Palumbo A.: Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer*, 2008; 112: 1522–1528
- [38] Miguel J.S., Weisel K., Moreau P., Lacy M., Song K., Delforge M., Karlin L., Goldschmidt H., Banos A., Oriol A., Alegre A., Chen C., Cavo M., Garderet L., Ivanova V.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2013; 14: 1055–1066
- [39] Moreau P., Dimopoulos M.A., Richardson P.G., Siegel D.S., Cavo M., Corradini P., Weisel K., Delforge M., O’Gorman P., Song K., Chen C., Bahlis N., Oriol A., Hansson M., Kaiser M. i wsp.: Adverse event management in patients with relapsed and refractory multiple myeloma taking pomalidomide plus low-dose dexamethasone: A pooled analysis. *Eur. J. Haematol.*, 2017; 99: 199–206
- [40] Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos M.V., Zamagni E., Avet-Loiseau H., Hajek R., Dimopoulos M.A., Ludwig H., Einsele H., Zweegman S., Facon T., Cavo M., Terpos E., Goldschmidt H.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2017; 28: iv52–iv61

- [41] Morgan G., Palumbo A., Dhanasiri S., Lee D., Weisel K., Facon T., Delforge M., Oriol A., Zaki M., Yu X., Sternas L., Jacques C., Akehurst R., Offner F., Dimopoulos M.A.: Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br. J. Haematol.*, 2015; 168: 820-823
- [42] Musallam K.M., Dahdaleh F.S., Shamseddine A.I., Taher A.T.: Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb. Res.*, 2009; 123: 679-686
- [43] Paludo J., Mikhael J.R., LaPlant B.R., Halvorson A.E., Kumar S., Gertz M.A., Hayman S.R., Buadi F.K., Dispenzieri A., Lust J.A., Kapoor P., Leung N., Russell S.J., Dingli D., Go R.S. i wsp.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*, 2017; 130: 1198-1204
- [44] Palumbo A., Bringhen S., Kumar S.K., Lupparelli G., Usmani S., Waage A., Larocca A., van der Holt B., Musto P., Offidani M., Petrucci M.T., Evangelista A., Zweegman S., Nooka A.K., Spencer A. i wsp.: Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.*, 2014; 15: 333-342
- [45] Pelligra C.G., Parikh K., Guo S., Chandler C., Mouro J., Abouzaid S., Ailawadhi S.: Cost-effectiveness of pomalidomide, carfilzomib, and daratumumab for the treatment of patients with heavily pre-treated relapsed-refractory multiple myeloma in the United States. *Clin. Ther.*, 2017; 39: 1986-2005
- [46] Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., Leleu X. i wsp.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.*, 2014; 15: e538-e548
- [47] Reece D., Song K.W., Fu T., Roland B., Chang H., Horsman D.E., Mansoor A., Chen C., Masih-Khan E., Trieu Y., Bruyere H., Stewart D.A., Bahlis N.J.: Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood*, 2009; 114: 522-525
- [48] Richardson P.G., Hofmeister C.C., Raje N.S., Siegel D.S., Lonial S., Laubach J., Efebera Y.A., Vesole D.H., Nooka A.K., Rosenblatt J., Doss D., Zaki M.H., Bensmaine A., Herring J., Li Y.: Pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-refractory and proteasome inhibitor-exposed myeloma. *Leukemia*, 2017; 31: 2695-2701
- [49] Richardson P.G., Oriol A., Becsac M., Leberati A.M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J., Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O'Gorman P., Sonneveld P., Robak P. et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patient with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2019; 20: 781-794
- [50] Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R., Hofmeister C.C., Baz R., Jagannath S., Chen C., Lonial S., Jakubowiak A., Bahlis N., Song K., Belch A., Raje N., Shustik C., Lentzsch S. i wsp.: Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 2014; 123: 1826-1832
- [51] Roig M., Ibañez A., García I., Vera J.A., Aguilar C., del Campo R., Gonzalez N., Martínez R., Palomera L., Picon I., Rodríguez J.N., Miguel S.A., de la Rubia J.: Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma patients with advanced renal failure: A Spanish multicenter retrospective study. *Blood*, 2009; 114: 1886
- [52] Roy A., Kish J.K., Bloudek L., Siegel D.S., Jagannath S., Globe D., Kuriakose E.T., Migliaccio-Walle K.: Estimating the costs of therapy in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a model framework. *Am. Health Drug Benefits*, 2015; 8: 204-215
- [53] San-Miguel J.F., Mateos M.V.: Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica*, 2011; 96: 1246-1248
- [54] Shah J.J., Stadtmayer E.A., Abonour R., Cohen A.D., Bensingier W.I., Gasparetto C., Kaufman J.L., Lentzsch S., Vogl D.T., Gomes C.L., Pascucci N., Smith D.D., Orłowski R.Z., Durie B.G.: Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*, 2015; 126: 2284-2290
- [55] Tarant J.L., Ashcroft J., Feyler S., Owen R.G., Parrish C., Cook G.: Treatment patterns, survival in multiple myeloma patients sequentially exposed to thalidomide, bortezomib, lenalidomide in a UK single centre. *Blood*, 2013; 122: 5380
- [56] Trudel S., Tessoulin B., Jullien M., Blin N., Gastinne T., Mahé B., Dubruille V., Bonnet A., Lok A., Chevallier P., Peterlin P., Garnier A., Guillaume T., Le Bourgeois A., Le Gouill S. i wsp.: Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma patients in a real-life setting: a single-center retrospective study. *Ann. Hematol.*, 2019; 98: 1441-1447

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.